

## JP11292855

Publication Title:

PRODUCTION OF 6,7-DI-SUBSTITUTED-2,4-DIOXOQUINAZOLINE

Abstract:

Abstract of JP11292855

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject compound useful as a stock for synthesizing medicines and agrochemicals in high yield and selectivity without needing time-consuming procedure by reacting a specific di-substituted anthranilamide with a specific carbonate ester. **SOLUTION:** This compound, shown by formula III (e.g. 6,7-dimethoxy-2,4-dioxoquinazoline), is obtained by reacting (A) a 4,5-di-substituted anthranilamide shown by formula I ( $R_1$  and  $R_2$  are each H or the like), e.g. 4,5-dimethoxyanthranil amide, with (B) a carbonate ester shown by formula II ( $R_3$  and  $R_4$  are each a 1-8C alkyl or the like), e.g. diphenyl carbonate, preferably in a B/A molar ratio of 1 to 5, preferably in the presence of a basic catalyst, e.g. potassium carbonate, preferably in a solvent, e.g. dimethylimidazolidinone, at normal or elevated pressure, and preferably at 100 to 200 deg.C. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-292855

(43) 公開日 平成11年(1999)10月26日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 239/96		C 0 7 D 239/96	
B 0 1 J 27/232		B 0 1 J 27/232	X
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平10-91490	(71) 出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(22) 出願日	平成10年(1998)4月3日	(72) 発明者	白井 昌志 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	斯波 晃司 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	原田 勝正 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内

(54) 【発明の名称】 6, 7-ジ置換-2, 4-ジオキソキナゾリンの製造法

(57) 【要約】

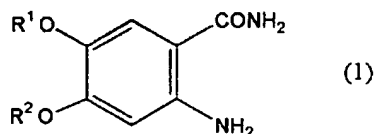
【課題】 本発明は、4,5-ジ置換アントラニルアミドから、煩雑な操作を必要とすることなく、6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキナゾリンを高収率且つ高選択的に製造することが出来る、工業的に好適な6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキナゾリンの製造法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、4,5-ジ置換アントラニルアミドと炭酸エステルを反応させることを特徴とする、6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキナゾリンの製造法によって解決される。

## 【特許請求の範囲】

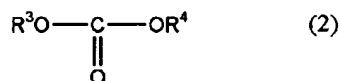
## 【請求項1】一般式(1)

## 【化1】



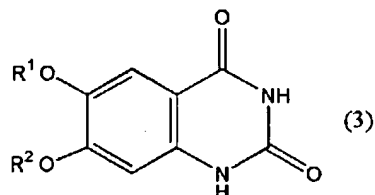
(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているも良く、水素原子、非置換又は置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基若しくは炭素数2～20のアシル基のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。)で示される4,5-ジ置換アントラニルアミドを一般式(2)

## 【化2】



(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一或いは異なっているも良く、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基又は炭素数6～20のアリール基を示す。)で示される炭酸エステルと反応させることを特徴とする、一般式(3)

## 【化3】



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているも良く、水素原子、非置換又は置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基若しくは炭素数2～20のアシル基のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。)で示される6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンの製造法。

【請求項2】塩基性触媒を用いる請求項1記載の6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンの製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、4,5-ジ置換アントラニルアミドから6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンを高収率且つ高選択的に製造する方法に関する。6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンは、医薬・農薬の合成原料として有用な化合物である。

## 【0002】

【従来の技術】従来、4,5-ジ置換アントラニルアミドから6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンを得る方法とし

ては、J.Chem.Soc., 1948, 1759に2-ウレイド-4,5-ジメトキシ安息香酸を水酸化ナトリウムで処理して6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンを合成する方法が開示されているが、この方法では収率が極めて低いという問題があった。また、特開昭59-73558号公報には、ジメトキシアントラニルアミドから誘導された2-ウレイド-4,5-ジメトキシ安息香酸アミドを水酸化ナトリウムで処理して、6,7-ジメトキシ-2,4-ジオキソキノザリンを得る方法が記載されている。しかしながら、この方法では二段階の反応であって工業的には生産性が悪く不利であるとともに、毒性の強いシアン酸カリウムを用いるため工業的な製造方法としては有効ではなかった。

## 【0003】

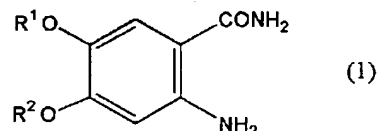
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、即ち、4,5-ジ置換アントラニルアミドから、煩雑な操作を必要とすることなく、6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンを高収率且つ高選択的に製造することが出来る、工業的に好適な6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキノザリンの製造法を提供するものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の目的は、一般式(1)

## 【0005】

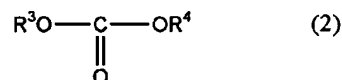
## 【化4】



【0006】(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているも良く、水素原子、非置換又は置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基若しくは炭素数2～20のアシル基のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。)で示される4,5-ジ置換アントラニルアミドを一般式(2)

## 【0007】

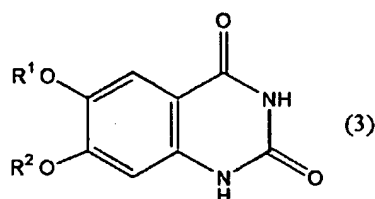
## 【化5】



(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一或いは異なっているも良く、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基又は炭素数6～20のアリール基を示す。)で示される炭酸エステルと反応させることを特徴とする、一般式(3)

## 【0008】

## 【化6】



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているが、水素原子、非置換又は置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基若しくは炭素数2～20のアシル基のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。)で示される6,7-ジ置換-2,4-ジオキサキノザリンの製造法によって解決される。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明の反応において使用される原料4,5-ジ置換アントラニルアミドは、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているが、水素原子、非置換又は置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基若しくは炭素数2～20のアシル基のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。

【0010】炭素数1～8のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0011】炭素数2～8のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、*i*-プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等が挙げられる。

【0012】炭素数6～20のアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。

【0013】炭素数2～20のアシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等が挙げられる。

【0014】前記の炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基は、置換基を有していても良い。その置換基としては、ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

【0015】前記ハロゲン原子としては、フッ素、塩

素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0016】前記炭素原子を介して出来る置換基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等のアルキル基；ビニル基、アリル基、*i*-プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環式アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。

【0017】前記酸素原子を介して出来る置換基としては、ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、ペンシルオキシ基等のアルコキシ基；フェノキシ基、*p*-トルイルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等のアリールオキシ基が挙げられる。

【0018】前記窒素原子を介して出来る置換基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等の第一級アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ*n*-ブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチル*n*-ブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二級アミノ基；モルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリニル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。

【0019】前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、メルカプト基；チオメトキシ基、チオエトキシ基、チオプロポキシ基等のチオアルコキシ基；チオフェノキシ基、チオ-*p*-トルイルオキシ基、チオ-2-ナフチルオキシ基等のチオアリールオキシ基が挙げられる。

【0020】本発明の反応において使用される4,5-ジ置換アントラニルアミドとしては、例えば、4,5-ジメトキシアントラニルアミド、4,5-ジエトキシアントラニルアミド、5-エトキシ-4-メトキシアントラニルアミド、4,5-メチレンジオキシアントラニルアミド、4-メトキシ-5-(3-モルフィリノプロピオキシ)アントラニルアミド、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)アントラニルアミド等が挙

げられる。これらの4,5-ジ置換アントラニルアミドは、特公昭46-10543号公報に準じて、相当する4,5-ジ置換アントラニル酸から合成出来る。

【0021】本発明の反応において使用される炭酸エステルとしては、例えば、炭酸ジ*n*-プロピル、炭酸ジ*i*-プロピル、炭酸ジ*n*-ブチル、炭酸*i*-ブチル、炭酸ジ*n*-ペンチル、炭酸ジ*i*-ペンチル、炭酸ジ*n*-ヘキシル、炭酸ジ*i*-ヘキシル、炭酸ジ*n*-ヘプチル、炭酸ジ*i*-ヘプチル、炭酸イソブチルフェニル、炭酸メチルフェニル、炭酸イソブチルメチル、炭酸ジフェニル等の炭酸エステルが挙げられる。前記炭酸エステルの使用量は、原料の4,5-ジ置換アントラニルアミド1モルに対して好ましくは1~10倍モル、更に好ましくは1~5倍モルである。

【0022】本発明の反応において、反応速度を向上させるために塩基性触媒を反応液中に存在させても良い。前記塩基性触媒としては、無機塩基又は有機塩基が挙げられるが、無機塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物が挙げられ、有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。その中でも特に好ましくは炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが使用される。

【0023】前記触媒の使用量は、原料の4,5-ジ置換アントラニルアミド1モルに対して、好ましくは1/10000~1/2モル、更に好ましくは1/10000~1/5である。これらの触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0024】本発明の反応は溶媒中で行われるのが好ましい。使用される溶媒としては、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン、*N*-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；*n*-ブタノール、*n*-ペンタノール、エチレングリコール、フェノール等のアルコール溶媒；ジグリム等のエーテル溶媒が挙げられるが、好ましくは*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン、*N*-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒である。

【0025】前記溶媒の使用量は、原料の4,5-ジ置換ア

ントラニルアミド1gに対して好ましくは1~100ml、更に好ましくは1~50mlである。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0026】本発明の反応は、4,5-ジ置換アントラニルアミドと炭酸エステルとを液相で接触させることが好ましく、例えば、不活性ガス雰囲気にて、4,5-ジ置換アントラニルアミド、炭酸エステル、溶媒及び触媒を混合し、加熱攪拌する等の方法によって、常圧下又は加圧下で行われる。その際の反応温度は、好ましくは50~250℃、更に好ましくは100~200℃である。また得られた生成物は、例えば、再結晶等の一般的な方法によって分離精製される。

【0027】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0028】実施例1

内容積300mlのガラス製オートクレーブに、4,5-ジメトキシアントラニルアミド1g(5.10mmol)、炭酸ジフェニル2.19g(10.20mmol)、ジメチルイミダゾリジノン5ml及び炭酸カリウム7mg(0.05mmol)を入れた後、窒素雰囲気下、110℃まで昇温した。引き続き、同温度で2.5時間攪拌した後、反応液を0℃まで冷却した。析出した結晶を濾過し、メタノールで洗浄した後に減圧下で乾燥し、6,7-ジメトキシ-2,4-ジオキソキナゾリン1.08g(収率95%)を得た。

【0029】実施例2

実施例1において、炭酸カリウムを存在させず、反応温度を150℃に、反応時間を6時間に変えたこと以外は、実施例1記載と同様な操作を行った。その結果、6,7-ジメトキシ-2,4-ジオキソキナゾリン1.07g(収率94%)を得た。

【0030】参考例1

4,5-ジエトキシアントラニルアミドの合成

特公昭46-10543号公報に準じて、相当する4,5-ジ置換アントラニル酸から合成した。物性値は、<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)；1.381ppm(3H, t, J=6.83Hz), 1.456ppm(3H, t, J=6.84Hz), 3.991ppm(2H, q, J=6.83Hz), 4.055ppm(2H, q, J=6.84Hz), 5.568ppm(4H, brs), 6.162ppm(1H, s), 6.911ppm(1H, s)；MS(M<sup>+</sup>)；224であった。

【0031】参考例2

5-エトキシ-4-メトキシアントラニルアミドの合成

参考例1と同様に相当する4,5-ジ置換アントラニル酸から合成した。物性値は、<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)；1.403ppm(3H, t, J=6.83Hz), 3.846ppm(3H, s), 3.996ppm(2H, q, J=6.83Hz), 5.574ppm(4H, brs), 6.176ppm(1H, s), 6.899ppm(1H, s)；MS(M<sup>+</sup>)；210であった。

【0032】参考例3

4-メトキシ-5-(3-モルホリノプロピオキシ)アントラニルアミドの合成

参考例1と同様に相当する4,5-ジ置換アントラニル酸から合成した。物性値は、 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 1.91~2.04ppm (2H, m), 2.45~2.55ppm (6H, m), 3.72ppm (4H, t, J=4.4Hz), 3.83ppm (3H, s), 3.98ppm (2H, t, J=6.6Hz), 4.18ppm (2H, s), 6.23ppm (1H, s), 6.85ppm (1H, s) ; MS ( $\text{M}^+$ ) ; 309であった。

#### 【0033】参考例4

4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)アントラニルアミドの合成

参考例1と同様に相当する4,5-ジ置換アントラニル酸から合成した。物性値は、 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 3.437ppm (3H, s), 3.439ppm (3H, s), 3.690ppm (2H, t, J=4.40Hz), 3.770ppm (2H, t, J=4.40Hz), 4.078ppm (2H, t, J=4.40Hz), 4.121ppm (2H, t, J=4.40Hz), 5.633ppm (4H, brs), 6.175ppm (1H, s), 7.029ppm (1H, s) ; MS ( $\text{M}^+$ ) ; 284であった。

#### 【0034】実施例3~8

実施例1において、原料の4,5-ジ置換アントラニルアミド、炭酸エステル量、炭酸カリウム量、反応温度及び反

応時間を変えたこと以外は、実施例1記載と同様な操作を行った。結果を表1に示す。また、原料化合物5及び6から得られた目的化合物の物性値を以下に示す。

7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロピオキシ)-2,4-ジオキソキナゾリン (原料: 化合物5)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ; 1.861ppm (2H, tt, J=6.83, 6.35Hz), 2.342ppm (4H, m), 2.396ppm (2H, t, J=6.83Hz), 3.559ppm (4H, t, J=4.40Hz), 3.814ppm (3H, s), 3.995ppm (2H, t, J=6.35Hz), 6.662ppm (1H, s), 7.247ppm (1H, s), 10.892ppm (1H, brs), 11.071ppm (1H, brs) ; MS ( $\text{MH}^+$ ) ; 336

6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-2,4-ジオキソキナゾリン (原料: 化合物6)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ; 3.302 (3H, s), 3.318 (3H, s), 3.644 (2H, t, J=4.39Hz), 3.694 (2H, t, J=4.39Hz), 4.088 (2H, t, J=4.39Hz), 4.124 (2H, t, J=4.39Hz), 6.674 (1H, s), 7.278 (1H, s), 11.088 (1H, brs), 11.074 (1H, brs) ; MS ( $\text{M}^+$ ) ; 310

#### 【0035】

【表1】

実施例	原料 (g, mmol)	炭酸エステル (g, mmol)	触媒 (mg, mmol)	溶媒 (ml)	反応温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	反応時間 (h)	2,4-ジオキソキナゾリン 収率(%)
3	化合物2 (1, 4.46)	DPC (0.96, 4.46)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (6, 0.05)	DMI (5)	150	3	92
4	化合物2 (1, 4.46)	DPC (1.91, 8.92)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (6, 0.05)	DMI (6)	110	2.5	97
5	化合物3 (1, 4.76)	DPC (2.04, 9.52)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (7, 0.05)	DMI (5)	110	2	90
6	化合物4 (1, 5.55)	DPC (2.38, 11.10)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (8, 0.06)	DMI (5)	110	5	92
7	化合物5 (1, 3.23)	DPC (1.38, 6.40)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (4, 0.03)	DMI (5)	110	1	79
8	化合物6 (1, 3.52)	DPC (1.51, 7.04)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (5, 0.04)	DMI (5)	110	1.5	89

化合物2: 4,5-ジエトキシアントラニルアミド

化合物3: 5-エトキシ-4-メトキシアントラニルアミド

化合物4: 4,5-メチレンジオキシアントラニルアミド

化合物5: 4-メトキシ-5-(3-モルホリノプロピオキシ)アントラニルアミド

化合物6: 4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)アントラニルアミド

DPC: ジフェニルカーボネート

DMI: ジメチルイミダゾリジン

#### 【0036】

【発明の効果】本発明により、4,5-ジ置換アントラニルアミドから、煩雑な操作を必要とすることなく、6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキナゾリンを高収率且つ高選択的に

製造することが出来る、工業的に好適な6,7-ジ置換-2,4-ジオキソキナゾリンの製造法を提供することが出来る。